

Probiotika ved antibiotikabehandling

Bruk av probiotika ved antibiotikabehandling hos voksne pasienter
forebygger Clostridium difficile-assoriert diaré



UiO : Universitetet i Oslo

Prosjektoppgave Kunnskapshåndtering, ledelse og kvalitetsutvikling

Institutt for helse og samfunn, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

Ajenee Kathirgamanathan
Carl Espen Gjørum
Daniel Salazar Hauge
Elizabeth Lyster Andersen
Helene Halvorsen
Stian Wendelborg
Terese Sanne

Gruppe K8, våren 2013

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	3
Introduksjon	4
Kunnskapsgrunnlaget	5
Forbedringsarbeidet	7
Dagens praksis	7
Tiltak	10
Indikatorer	12
Prosess og organisering	14
PDSA-sirkel	14
Implementering	15
Konklusjon	17
Referanser	18

Sammendrag

Bakgrunn

Nye systematiske oversikter viser god effekt av probiotika for å forebygge Clostridium difficile-assosiert diare (CDAD) uten økte negative bivirkninger. Ved infeksjonsavdelingene på Ullevål og Rikshospitalet finnes ingen rutiner for bruk av probiotika. Infeksjonsavdelingen på Lovisenberg Diakonale Sykehus (LDS) har innført en prosedyre på å gi probiotika til personer som får antibiotikabehandling. Dette ble innført etter et fagsykepleieprosjekt i 2008 der de i en litteraturstudie konkluderte med at probiotika er effektivt mot anitbiotikaassosiert diare (AAD) og CDAD. Manglende midler forhindret imidlertid registrering av forekomst av AAD og CDAD, slik at man ikke kunne se om man har hatt effekt av tiltaket. Man vet derfor ikke i hvilken grad prosedyren følges, eller om man har hatt effekt av tiltaket. Vi vil beskrive en måte å fullføre prosjektet på LDS og hvordan man kan sikre at prosedyren blir implementert på en måte som gir varig endring.

Kunnskapsgrunnlag

Vi valgte en søkestrategi etter PICO-modellen. Dette resulterte i treff på alle nivåer i kunnskapspyramiden, inkludert relevant treff øverst i kunnskapspyramiden i den evidensbaserte kunnskapskilden UpToDate. Vi fant en retningslinje som omhandler bruk av probiotika for å forebygge CDAD. Retningslinjen var sist oppdatert desember 2012. Denne retningslinjen gir en GRADE 2B anbefaling for profylaktisk bruk av probiotika til pasienter med risikofaktorer for CDAD.

Tiltak, kvalitetsindikator og metode

Vi vil ta utgangspunkt i prosedyren som allerede finnes. Den beskriver at alle pasienter med antibiotikabehandling skal få probiotika (150 mL Biola to ganger daglig) unntatt der det er kontraindikasjoner (pasienter med pankreatitt, sentralvenekateter, magesonde, som ligger på medisinsk overvåkning eller er immunsupprimerte grunnet for eksempel leversvikt eller HIV). Ved å gjøre noen justeringer i prosedyren, øke fokus på opplæring, øke involvering fra legegruppen og ved å måle indikatorer, vil dette bidra til at man sikrer at prosedyren blir fulgt.

Prosessindikator: Andel pasienter som får antibiotika der probiotika også settes på kurven og gis i henhold til kurven. Altså, i hvilken grad følges prosedyren? Denne kan måles på kort sikt og gi rask tilbakemelding på om man er på rett vei. Vi forslår bruk av tavlemøter som et verktøy for å sikre at probiotika blir gitt og for å måle andel som får probiotika.

Resultatindikator: Man kan velge å måle om forekomst av CDAD går ned som følge av at prosedyren blir implementert og fulgt opp. Vi vil bruke PDSA-modellen som metode for å innføre prosedyren og bruke Kotters åtte prinsipper for å skape en varig endring.

Prosjektet skal ledes av mikrosystemet med både leger og sykepleiere i prosjektgruppen og det er viktig at prosjektet har støtte og forankring i ledelsen.

Vurdering

Bruk av probiotika til pasienter som får antibiotika vil bidra til færre tilfeller av CDAD og dermed mindre plager og komplikasjoner for pasienten, kortere sykehusopphold, mindre bruk av isolasjon og reduksjon av kostnader. Prosedyren er allerede i sporadisk bruk. Administrasjon av probiotika er et relativt enkelt tiltak som klart er til beste for pasienten og vil være ressursbesparende både kostnadmessig og i tillegg spare rom og personal.

Introduksjon

Pasienter på sykehus som får antibiotikabehandling har risiko for å få CDAD. I tillegg er sykehusinnleggelse, høy alder, svekket allmenntilstand, antall og alvorlighetsgrad av underliggende sykdommer, inflammatorisk tarmsykdom, ikke-kirurgiske gastrointestinale prosedyrer risikofaktorer. Ved bruk av syrehemmende behandling er det vist økt risiko for Clostridium-infeksjon (1). Det er estimert at ca 20% av dem som får langvarig antibiotikabehandling, får AAD og at omtrent 20% av disse får CDAD. Det vil si omtrent 5 % av dem som behandles med antibiotika (1). Denne tilstanden rammer anslagsvis 1250-2500 personer årlig i Norge, som utgjør en insidens på 1,2-2,2% per år for alle innlagte på sykehus (2). Det er internasjonalt økende forekomst av CDAD og utbrudd av en hypervirulent BI/NAP1/027 C. difficile-stamme, som blant annet Danmark har vært rammet av (2). Man har også påvist enkelttilfeller i Norge. Fordi man mistenker at forekomsten er økende også i Norge er C. difficile blitt meldepliktig gruppe C-sykdom til MSIS i tillegg til at utbrudd er meldepliktig. Registrering fra laboratorier startet januar 2013 (3). CDAD fører til økt sykkelighet og plager for pasienten, flere liggedøgn, økt bruk av ressurser på avdelingen i form av enerom og isolering, og i verste fall pseudomebranøs kolitt som har en dødlighet på opptil 20% (3).

Flere systematiske oversikter publisert i 2012 viser at probiotika er effektivt for å hindre CDAD ved antibiotikabehandling. Vi har undersøkt prosedyrebøker og spurt blant ansatte på infeksjonspostene på OUS (Rikshospitalet og Ullevål) om probiotikabruk. Det finnes ingen prosedyrer på å gi probiotika til pasienter som får langvarig antibiotikabehandling på disse avdelingene. Biola er tilgjengelig og tilbys tilfeldig til pasientene. Vi kontaktet også infeksjonsposten på Lovisenberg Diakonale Sykehus, der de siden 2008 har innført en prosedyre med å gi probiotika profylaktisk. Dette startet med et fagsykepleierprosjekt. Man fikk imidlertid ikke midler til å gjennomføre prosjektet som planlagt og man er derfor usikker på i hvilken grad prosedyren faktisk blir fulgt, og om man ser resultater i form av en nedgang i CDAD (samtale med avd. sykepleier Nzigire på LDS).

Vi har gjennomgått kunnskapsgrunnlaget og kan vise til en retningslinje i UpTo Date som anbefaler probiotika som profylaktisk behandling av CDAD ved antibiotikabehandling.

Vi vil beskrive hvordan man skal få etablert prosedyren som ble innført på LDS i 2008 ved hjelp av et kvalitetsforbedringsprosjekt. Dette prosjektet stoppet i Study- og Act-delen som følge av at det ikke ble bevilget ekstra midler blant annet for å få oversikt over indikatorer som skulle sikre at prosedyren ble fulgt. Man ønsket å ansette en person til å registrere antall tilfeller av CDAD

Vi vil bruke PDSA-sirkelen som verktøy og beskrive indikatorer slik at man kan vite i hvilken grad man faktisk gjennomfører prosedyren tilfredstillende. Deretter vil man kunne vurdere hvordan man skal korrigere og jobbe videre med prosjektet, og implementere prosedyren ved flere avdelinger.

Kunnskapsgrunnlaget

I forkant av vårt litteratursøk formulerte vi følgende spørsmål basert på PICO-verktøyet (4).

PICO

- Population: voksne på sykehus som bruker antibiotika og har økt risiko for Clostridium difficile-assosiert diaré (CDAD)
- Intervention: profylaktisk bruk av probiotika
- Control: ikke profylaktisk bruk av probiotika ved antibiotikabehandling og økt risiko for CDAD
- Outcome: oppvekst av C. difficile, diaré, dehydrering, magesmerter, innleggelsesdøgn, bivirkninger og mortalitet

Skrevet ut i fulltekst ble spørsmålet vårt som følger:

Reduserer profylaktisk bruk av probiotika, ved samtidig bruk av antibiotika, Clostridium difficile-assosiert diaré (CDAD) hos voksne pasienter innlagt i sykehus med økt risiko for CDAD sammenlignet med voksne innlagt på sykehus som ikke bruker profylaktisk probiotika ved antibiotikabehandling og har økt risiko for CDAD?

På bakgrunn av PICO-spørsmålet vårt utførte vi et litteratursøk i den medisinske kunnskapsbasen McMaster Plus. Vi utførte et såkalt fritekstsøk med søkestrengen: "clostridium difficile-assosiert diarrhea AND probiotics." Dette resulterte i treff på alle nivåer i kunnskapspyramiden. Deriblant fant vi en systematisk oversikt ved navnet "Clostridium difficile and probiotics" i den evidensbaserte kilden UpToDate. Denne artikkelen omhandler bruk av probiotika for å forebygge og behandle CDAD. Artikkelen var sist oppdatert desember 2012.

Resultater

UpToDate bruker det internasjonale systemet GRADE (The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) i forbindelse med medisinske anbefalinger. GRADE-anbefalingene består av et tall (1 eller 2) og en bokstav (A-C). Tallet visert til sterk (1) eller lav (2) anbefaling, og bokstaven viser til evidenskvaliteten. A er høy kvalitet, B er moderat kvalitet og C er lav kvalitet.

Profylaktisk bruk av probiotika for pasienter som har en økt risiko for CDAD får en 2B-anbefaling av UpToDate. Det vil si at dette er en svak anbefaling med moderat kvalitet på evidensgrunnlaget. Det presiseres også at det kreves mer forskning på hvilke probiotika-stammer som skal brukes og dosering av disse. Det som likevel trekkes frem i den systematiske oversikten er at visse type bakterier som L. acidophilus og L. casei, andre miksende stammer, S. boulardii, eller L. rhamnosus har vist å være effektive. Dosene bør helst overskride > 10 billioner CFU (colony forming units) per dag. Videre anbefales det ikke å administrere probiotika som behandling av erkjent CDAD (2C-anbefaling). Til slutt nevnes det at det finnes noen få rapporter om bakteriemi og fungemi som tilskrives bruk av probiotika, men det presiseres at disse pasientene hadde alvorlige komorbiditeter og/eller andre alvorlige risikofaktorer for bakteriemi og fungemi i forkant av probiotikabehandlingen (5).

Kritisk vurdering av kunnskapsgrunnlaget

Den delen av artikkelen som beskriver profylaktisk bruk av probiotika baserer seg på tre relativt store metaanalyser.

- 1 I den første metaanalysen evaluerte man evidensen for profylaktisk bruk av probiotika for å forebygge antibiotic-associated diarrhoea (AAD), og behandling av AAD med probiotika. 82 randomiserte, kontrollerte studier (RCTer) ble inkludert. Relativ risiko (RR) for AAD ved bruk av probiotika ble oppgitt til 0,58 med et 95%-konfidensintervall (KI) fra 0,50 til 0,68 ($P < 0,001$). Risikodifferanse (RD) var -0,07 (95% KI -0,10 til -0,05). Numbers needed to treat (NNT) var 13 (95% KI 10,3 til 19,11). Til tross for statistisk signifikante funn som taler i favør av probiotikabehandling, ble det også rapportert om en signifikant heterogenitet i resultatene fra denne metaanalysen. Sistnevnte kan ha bidratt til å svekke evidensgrunnlaget fra denne metaanalysen. For øvrig nevnes det ikke RR for uønskede effekter ved bruk av probiotika (6).
- 2 I den andre metaanalysen studerte man effekten av probiotika som behandling og profylakse på åtte spesifikke gastrointestinale tilstander, deriblant CDAD. 74 RCTer med et pasientgrunnlag på 10 351 ble inkludert i studien. Resultatene viste en statistisk signifikant reduksjon i CDAD ved bruk av probiotika. RR var 0,58 (95% KI 0,51 til 0,65) for de åtte tilstandene ved bruk av probiotika. For kun CDAD fant man en RR på 0,60 (95% KI 0,41 til 0,86) ved bruk av probiotika. Tall for RD, ARR og NNT kom ikke tydelig frem i denne studien. RR for uønskede effekter ved bruk av probiotika presiseres ikke (7).
- 3 I den tredje metaanalysen, som er den som treffer best i forhold til vår problemstilling, evaluerte man effektivitet og trygghet ved bruk av probiotika for å forebygge CDAD hos voksne og barn som mottar antibiotikabehandling. 20 RCTer med totalt 3818 deltakere ble inkludert i metaanalysen. Resultatene viste en statistisk signifikant reduksjon i CDAD hos de som brukte profylaktisk probiotika. RR 0,34 (95% KI 0,24 til 0,49). NNT 26,1. RR for uønskede effekter var 0,82 (95% KI 0,65 til 1,05) sammenlignet med kontrollgruppen (8).

Konklusjon

Alle de tre metaanalysene viser statistisk signifikans for reduksjon i CDAD ved bruk av probiotika. Det skilles ikke skarpt mellom profylaktisk bruk av probiotika og behandling med probiotika i to av de tre metaanalysene, men resultatene som taler i favør av probiotikabruk dreier seg tilsynelatende hovedsakelig om profylaktisk bruk. Det foreligger en viss heterogenitet når det gjelder resultatene i enkeltstudiene, men totalt sett viser de tre metaanalysene en klar, entydig positiv effekt ved bruk av probiotika. De tre metaanalysene bruker til en viss grad ulike effektmål (som CDAD, AAD og andre gastrointestinale symptomer), noe som gjør det vanskelig å sammenligne effektmålene fra de ulike studiene. Eksempelvis foreligger det ikke rene tall for CDAD i én av de tre metaanalysene, og vi må forholde oss til generell antibiotikaassosiert diaré (AAD) i denne metaanalysen. Til tross for dette virker CDAD som et konsekvent og veletablert effektmål. Det er ingen klar konsensus om administrasjonsform av probiotika. Det er heller ingen konsensus om oppstartstidspunkt, varighet av behandling og hvilke probiotikastammer som bør brukes. Det presiseres at dette er et felt som krever mer forskning, som nevnt i resultatdelen. Det er ikke data som tyder på at det foreligger uønskede effekter som resultat av probiotikabruk foruten hos pasienter med alvorlige komorbiditeter og/eller immunsuppresjon.

Kunnskapsgrunnlaget er omfattende, har høy validitet og viser totalt sett en entydig, markant positiv tendens ved bruk av probiotika. På bakgrunn av dette vil vi anbefale profylaktisk bruk av probiotika for pasienter med økt risiko for CDAD under antibiotikabehandling. Effektmålene som er presentert i studiene

er høyst aktuelle for Norge også, og vi regner med at kunnskapen som kommer frem også vil være appliserbar i Norge.

Forbedringsarbeidet

Dagens praksis

Vi kontaktet infeksjonsavdelingen ved Ullevål sykehus, Rikshospitalet og Lovisenberg diakonale sykehus for å finne ut om de hadde prosedyre for probiotikabruk ved antibiotikabehandling. Infeksjonsavdelingen ved Ullevål sykehus og Rikshospitalet har ikke en slik prosedyre.

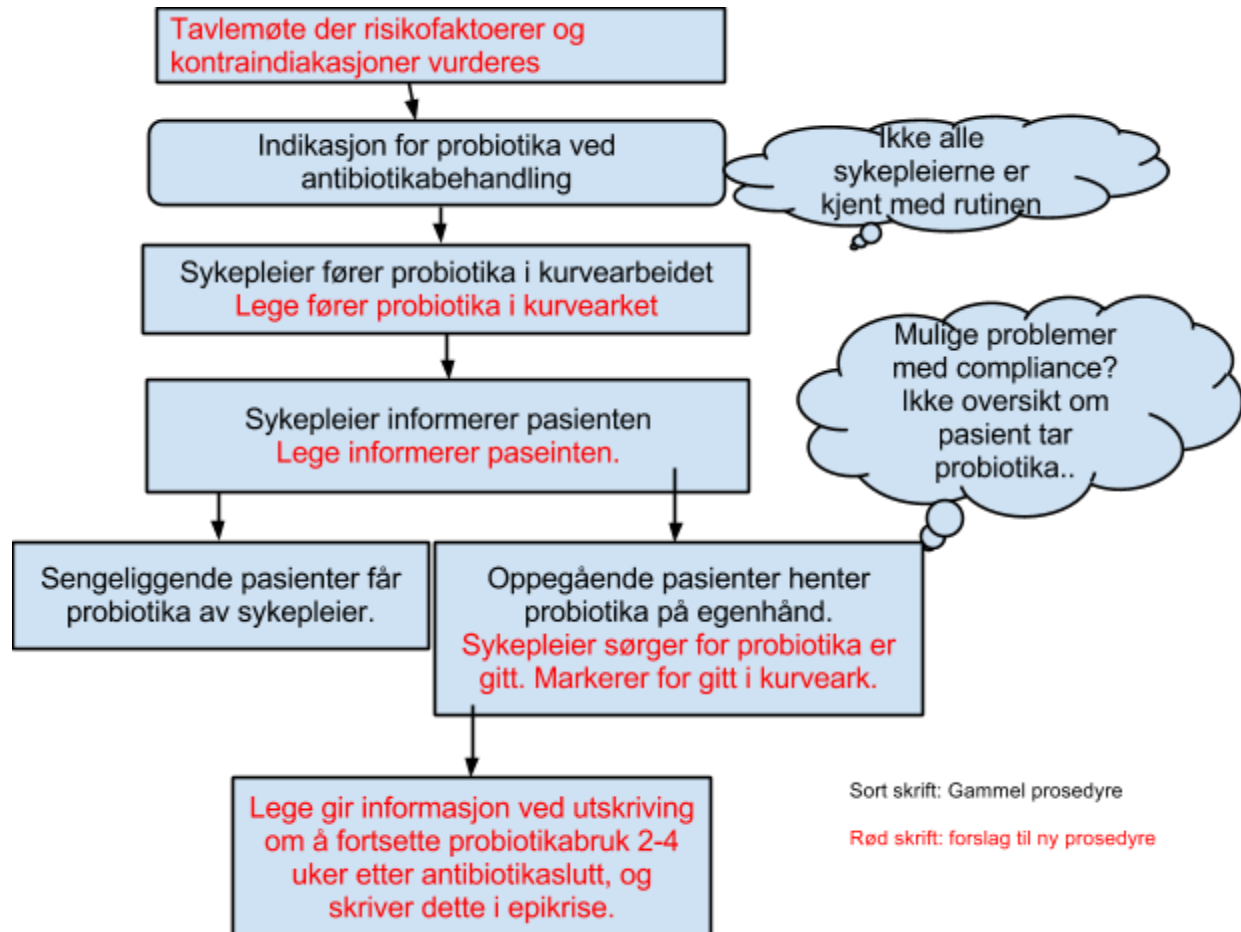
Infeksjonsavdelingen ved Lovisenberg diakonale sykehus (LDS) har hatt prosedyre for probiotikabruk ved antibiotikabehandling siden 2008. Prosedyren ble laget etter at de hadde gjennomført en litteraturstudie som ble vurdert av en lege. De prøvde å gjennomføre et prosjekt blant pasientene sine for å se på effekten av behandlingen, men på grunn av manglende midler fikk de ikke gjennomført dette.

På avdelingen gis probiotika i form av Biola. Ifølge prosedyren har sykepleierne ansvar for å føre opp Biola på legemiddelkurven når pasienten settes på antibiotikabehandling. Pasienter som har pankreatitt, sentralvenekateter, magesonde, er innlagt i medisinsk overvåkning eller er immunsupprimerte, skal ikke få Biola.

Avdelingssykepleier Nzigire på infeksjonsavdelingen mener at prosedyren følges sporadisk, spesielt av de som har vært med på prosjektet og de som har jobbet der en stund. Prosedyren er ikke godt kjent blant nyansatte. Probiotika er valgfritt for pasienten. Pasienten som er sengeliggende skal kunne få probiotika av sykepleieren, mens de som er oppegående kan hente probiotika på kjøkkenet. Avdelingssykepleier mener at sykepleierne synes probiotika er viktig og det alltid blir bestilt slik at det er tilgjengelig for pasientene. Legene på avdelingen er kjent med at sykepleierne har en prosedyre for probiotikabruk ved antibiotikabehandling. Det er sjeldent legene tenker på det, men de synes det er viktig ved langvarig antibiotikabehandling. De har nesten aldri tatt opp temaet probiotika ved antibiotikabehandling på previsitten.

Flytskjema

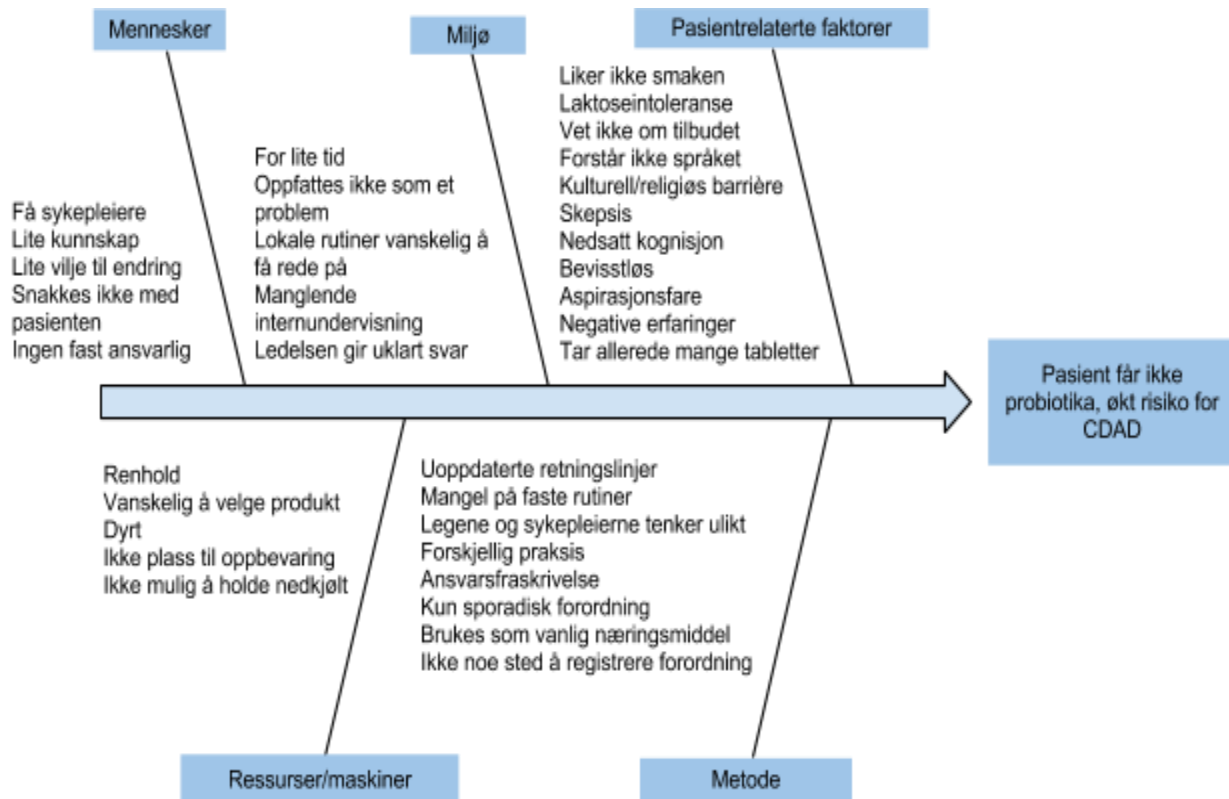
Vi har laget et flytskjema for å kartlegge forløpet:



Fiskebeinsdiagram

Årsaker til at prosedyren ikke følges i praksis

Vi har laget et fiskebeinsdiagram for å identifisere mulige årsaker til at prosedyren ikke følges i praksis. Det er delt inn i hovedområder som mennesker, miljø, pasientrelaterte faktorer, ressurser/maskiner og metode. Diagrammet ble laget ved prosjektets begynnelse gjennom idémyldring blant gruppens medlemmer.



Tiltak

Formålet med tiltaket er å redusere forekomst av CDAD ved antibiotikabehandling blant pasienter på sykehus og dermed redusere antall liggedøgn i isolat og på sykehus generelt. Tiltaket er basert på generelle retningslinjer, er en grade 2B-anbefaling og består av profylaktisk behandling med probiotika. Vi foreslår at pasientene kan velge blant to administrasjonsformer for å øke brukervedvirkning og compliance. Begge preparatene er likeverdige i pris og bakterieinnhold, og er tilgjengelige for pasienten etter utskrivning.

Før tiltaket iverksettes bør det foretas en baselinemåling av i hvilken grad prosedyren som foreligger i dag følges. Målingen bør foretas retrospektivt for å unngå bias, og kan gjøres ved opptelling av bruk av probiotika/antibiotika på kurver. Målet er at ny prosedyre skal følges 100%, og at man skal oppnå en reduksjon i andel CDAD på 50% innen 12 mnd.

Er tiltaket kostnadseffektivt?

Som beskrevet under kunnskapsgrunnlaget, viste metaanalysen som evaluerte effektivitet og trygghet ved bruk av probiotika for å forebygge CDAD hos voksne og barn som mottar antibiotikabehandling en statistisk signifikant reduksjon i CDAD. RR og NNT i denne metaanalysen var henholdsvis 0,34 og 26,1. Prisen for forebyggende behandling med probiotika er ca kr 10 pr dag, og kostnaden tenkes begrenset til den tiden pasienten er inneliggende. Antatte ekstra liggedøgn ved *C. difficile* er i følge regional smittevernlege Kirsten Gravningen, Kompetansesenter i smittevern Helse Nord 10,6 (presentasjon, mai 2008). Norsk elektronisk legehåndbok angir antatte ekstra liggedøgn til 3-7.

Tall fra St. meld 47 (2008-2009) viser følgende gjennomsnittlig døgnkostnad (9):

- Utskrivningsklare somatiske pasienter: kr 5.000
- Intermediær avdeling sykehjem: kr 1.575
- Langtidsplass sykehjem: kr 1.100

Eksempel: 1000 pasienter behandles med probiotika i tid til utskrivelse, ca. 7 døgn

= 1000 pasienter x 10 kr/døgn x 7 døgn = 70.000 kr

NNT = 26,1. $1000 : 26,1 = 38$ personer forhindres i å få CDAD.

Hvis alle 38 fikk CDAD og fikk 7 ekstra liggedøgn (forsiktig estimat) ville dette koste:

$38 \times 5000 \text{ kr} \times 7 = 1.330.000 \text{ kr}$

Basert på tall ovenfor anser vi tiltaket som særdeles kostnadsseffektivt.

Symptomer på CDAD oppstår vanligvis 2-4 uker etter igangsatt behandling, men kan debutere fra 1. behandlingsdag og opptil 3 mnd etter avsluttet antibiotikabehandling (1). Behandling med probiotika bør ha oppstart i løpet av 1. døgn etter påbegynt antibiotikabehandling, og pasienten bør fortsette etter hjemkomst minimum 2-4 uker etter avsluttet antibiotikabehandling. Tiltaket har få rapporterte bivirkninger. I følge metaanalyse 3 beskrevet i kunnskapsgrunnlaget var RR for uønskede effekter var 0,82 (95% KI 0,65 til 1,05) sammenlignet med kontrollgruppen (8).

Tiltak, alternativ I:

Biola 2 x 1,5 dl

Pris: 36 kr/L

Bakterieinnhold: Lactobacillus acidophilus La-5 (A), Bifidobacterium Bb-12 (B) og Lactobacillus rhamnosus GG (LGG®) (10)

Bakteriemengde: minimum 10^8 CFU pr bakterietype per mL (Ernæringsrådgiver M. H. Abel, Tine, personlig meddelelse)

Pris per dag per pasient: 10,80 kr

Tiltak, alternativ II:

Idoform Classic plus.

Pris 234 kr/50 stk.

Bakterieinnhold: 2,5 milliarder melkesyrebakterier/kapsel av typen: Lactobacillus acidophilus NCFM®, Lactobacillus paracasei Lpc-37, Bifidobacterium lactis Bi-07, Bifidobacterium lactis BI-04. (11)

Anbefalt 1-2 kapsler pr dag ved antibiotikabehandling.

Pris per dag per pasient: 4,68 - 9,36 kr

Vi tenker oss struktur og prosess som beskrevet under:

Avdelingsoverlege og -sykepleier danner ansvarsgruppe. Det velges en ansvarlig lege og en ansvarlig sykepleier som har ansvaret for kompetanseheving. Vedkommende har ansvar for erstatning av personale ved frafall i gruppen for å sikre kontinuitet i prosjektet.

Laboratoriet bør være en del av prosjektet og representert i ansvarsgruppen.

Kompetansen heves blant leger, sykepleiere og pasienter ved:

- Leger: Undervisning på morgenmøte.
- Sykepleiere: Undervisning på egne møter.
- Pasienter: Leger underviser pasienter på visitt.
- Nyansatte sikres informasjon om prosedyren ved opplæring.
- Laboratoriets ansatte undervises av sin representant i ansvarsgruppen.

Biola er tilgjengelig for pasientene på kjøkkenet. Idoform er tilgjengelig for/administreres av sykepleiere.

For å sikre høy compliance for bruk av probiotika tenker vi innført tavlemøte. Tavlemøter kan være et effektivt og godt hjelpemiddel ved innarbeiding av nye rutiner, og forankring av disse i arbeidskulturen på avdelingen. Lean management er en kontinuerlig metode for kvalitetsarbeid som blant annet er innført ved UNN (12,13), og hvor tavlemøter er et verktøy ofte brukt. Lean gir likevel ikke en oppskrift på hvordan kvalitetsforbedringsarbeidet skal utføres i detalj, og gir ikke nærmere informasjon om effektivitet om tavlemøter.

Vi finner lite informasjon ved søk på effektivitet ved tavlemøter i sykehus, men finner at flere sykehus har god erfaring med bruk av disse. Sykehuset Vestfold har innført bruk av tavlemøter etter modell fra Hillerød Hospital i Danmark. (Lege M. Paulson, personlig meddelelse). Dersom tavlemøter besluttes innført, kan de brukes parallelt på flere områder hvor man ønsker kvalitetsforbedring (for eksempel fall, SVK, UVI, trykksår). Kostnadene vil omfatte prisen av en whiteboardtavle, tusjer og magneter, og kostnad for tid til opplæring.

Innføring av tavlemøte er et stort tiltak, og uttesting vil være nødvendig. Lege M. Paulson ved SIV anslår at en testperiode på 2 uker vil være tilstrekkelig.

Vi tenker oss tavlemøter brukt på previsitt ved gjennomgang av avdelingens pasienter på følgende måte: Lege/sykepleier stiller seg spørsmålet: Er det økt risiko for CDAD? Dersom JA markeres dette på tavle, og svaret leder til neste spørsmål: er tiltak iverksatt (her: probiotika)? Ved NEI iverksettes tiltak. Dersom JA, markeres dette på tavle. Ved slutten av tavlemøte oppsummeres "antall JA for tiltak"/"antall JA for risiko". Dagens brøk registreres i et måleskjema og viser andel som får profylaktisk behandling. Dette kan hjelpe avdelingen å sikre høy compliance for tiltaket (12). Antall dager siden sist CDAD skrives på tavlen.

Vi ser videre for oss at leger og sykepleiere fordeler oppgavene på følgende måte:

- Lege ordinerer probiotika til aktuelle pasienter på antibiotika (alle pasienter på antibiotika med unntak av pasienter som omfattes av eksklusjonskriteriene)
- Lege skriver biola/Idoform i kurve for å øke compliance.
- Lege skriver biola/idoform i epikrise.
- Lege oppfordrer aktuelle pasienter til bruk av probiotika, og forklarer viktighet og fordeler med dette.
- Lege registrerer forekomst av CDAD som diagnose A04.7 i DIPS (17).
- Pasienter som er foreskrevet probiotika serveres biola eller kapsler sammen med mat av sykepleier 2 ganger daglig.
- Laboratoriet kopierer avdelingsleder på melding av CDAD til MSIS. Avdelingsleder bidrar med tall for siste CDAD ved avdelingen.

Indikatorer

En indikator er et indirekte mål på kvalitet, og gir informasjon om kvaliteten på det området som måles. Formålet med gode indikatorer er å sikre pasienter likeverdig helsehjelp av god kvalitet basert på gyldig og pålitelig informasjon. For å sikre god effekt i kvalitetsforbedringsarbeidet ønskes brukt et system hvor resultatene kan evalueres og sammenlignes over tid både i den enkelte virksomhet, og mellom sykehus, regioner og land. Det vektlegges at resultatene kan brukes til benchmarking, det vil si at man måler egne prestasjoner mot andres, og søker å lære av de beste prestasjonene.

Det nordiske kvalitetsmålingsprosjektet har definert indikatorer innen struktur, prosess og resultat som beskrevet under (18):

“Strukturindikatorer beskriver helsevesenets rammer og ressurser, herunder helsepersonells kompetanse og tilgjengelighet til utstyr, teknologi og fasiliteter. Indikatorene beskriver med andre ord forutsetningene og rammene for forebygging, diagnostikk, behandling, pleie og rehabilitering.

Prosessindikatorer beskriver konkrete aktiviteter i pasientforløp. Indikatoren gir et bilde av i hvilke omfang, helsepersonell har utført bestemte prosedyrer, for eksempel forebygging, diagnostikk, behandling, pleie, rehabilitering eller kommunikasjon, i pasientforløp. Prosessindikatorer utvikles på grunnlag av referanseprogrammer eller kliniske retningslinjer, dersom de finnes. Prosessindikatorer uttrykker om pasientene har mottatt de ytelser som de bør, ifølge referanseprogrammer og kliniske retningslinjer.

Resultatindikatorer belyser pasientens gevinst i form av overlevelse, symptomatologiske og laboratoriemessige karakteristika, pasientens fysiske tilstand eller psykiske reaksjon på sykdom og tilfredshet med behandling.”

Basert på Helsedirektoratets *Rammeverk for et kvalitetsindikatorsystem i helsetjenesten*, har vi forsøkt å komme frem til indikatorer som oppfyller kravene med hensyn til evaluering, sammenlignbarhet og benchmarking. Vi har forsøkt å finne indikatorer som gir liten arbeidsbelastning, og som vil gi informasjon om prosedyren og om tiltak følges.

Vi har valgt å fokusere på følgende indikatorer:

Strukturindikator

Kvitteringsliste for gitt undervisning på morgenmøte med underskrifter fra tilhørere.

Prosessindikatorer

Månedlig opptelling av andel pasienter som får tiltaket (måleskjema):

Antall pasienter som får probiotika dividert på antall pasienter som får antibiotika.

Resultatindikatorer

Månedlig opptelling av andel CDAD:

Antall pasienter med diagnosen A04.7 (rapport fra DIPS) dividert på antall pasienter som får antibiotika og probiotika (tall fra måleskjema).

Månedlig opptelling av antall liggedøgn for pasienter med CDAD (tall fra analyseavdelingen).

Kvitteringsliste for undervisning kan fungere som reminder for kompetanseheving, og kan gi nyttig informasjon om hvor mange man når med undervisningen. En del av registreringsarbeidet må gjøres manuelt. I fremtiden kan opptelling av andelen pasienter som får probiotika tenkes gjort elektronisk. I følge Jon Even Sandvei (seniorkonsulent DIPS), finnes elektronisk kurve i DIPS, men det foreligger ingen rapporter som kan brukes i forbindelse med medikasjon. Derimot kan rapporter basert på diagnoser hentes fra DIPS. Rapportene markert i gult nedenfor kan være aktuelle. Rapportene kan lagres til fil og åpnes i Excel, og man kan deretter bruke Excels statistikkfunksjoner. Legene kan selv kjøre disse rapportene (dersom gitt tilgang). (Markedskonsulent S. H. Lundbakk, Seniorkonsulent J. E. Sandvei, DIPS, personlig meddelelse)

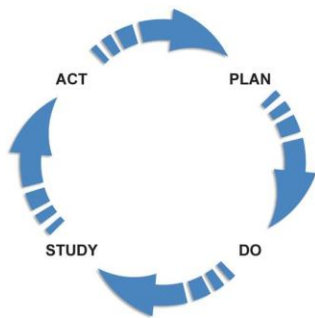
Rapport	Versjon	Siste endring	Plassering
421 Pol. konsultasjoner pr ICD10-diagnose	13	19.08.11	Virksomhetsrapporter Poliklinikk
516 Utskrivninger i periode pr ICD10 hoveddiagnose	6	20.02.08	Virksomhetsrapporter Innleggelse
647 Liste over pasienter med gitt diagnose	7	20.02.08	Pasientlister
1491 ICD10 Hoveddiagnose på siste konsultasjon	4	20.02.08	Pasientlister Poliklinikk
3714 Standardrapport - pasientbasert - Langversjon	1	20.02.08	Berte
3716 Standardrapport - pasientbasert - Kortversjon	1	20.02.08	Berte
3718 Standardrapport - pasientbasert - Summarisk	1	20.02.08	Berte
3734 Standardrapport - prosedyrebasert - Langversjon	0	20.02.08	Berte Virksomhetsrapporter
3736 Standardrapport - prosedyrebasert - Kortversjon	0	20.02.08	Berte Virksomhetsrapporter
3738 Standardrapport - prosedyrebasert - Summarisk	0	20.02.08	Berte Virksomhetsrapporter
3754 Operasjoner og diagnoser på pasienter i perioden	3	19.08.11	Pasientlister
3901 Overlevelsesstatistikk	1	20.02.08	Berte Spesialrapporter
3901 Overlevelsesstatistikk	1	20.02.08	Berte Spesialrapporter

Vi ser at registreringsarbeidet kan medføre noe ekstraarbeid for de ansatte. I sum kan man likevel tenke at arbeidet vil medføre tidsgevinst ved både å redusere andel CDAD, antall liggedøgn, og redusere tidsbruk i forbindelse med organisering og flytting/behandling av pasienter på isolat. Dersom arbeidet likevel skulle medføre for stor belastning, kan man i første omgang vurdere å anbefale arbeidet som prosjektoppgave for en medisinstudent. Dersom prosjektet viser økonomisk gevinst kan man bruke dette som grunnlag for omfordeling av midler eller tilskudd av midler til økt bemanning.

Prosess og organisering

Vi har valgt å anvende en modell for kvalitetsforbedring utviklet av Langley og Nolan i 2009. Denne modellen består av to faser. I første fase defineres målet med kvalitetsforbedringen, man forsikrer seg om at endringen man ønsker å innføre faktisk er en forbedring og fastslår hvilke tiltak som må iverksettes for å oppnå forbedringen. I andre fase benyttes en sirkel på fire trinn (kalt Demings sirkel, PDSA-sirkel eller PUKK-sirkel på norsk) (17), et verktøy som kan brukes til å teste ideer ved å midlertidig følge en endring og vurdere dens innvirkning. Slik kan man teste en idé tilstrekkelig før den implementeres.

De fire trinnene i PDSA-sirkelen er illustrert i figuren nedenfor:



Tidligere Harvard-professor John P. Kotter skriver om endring i organisasjoner og har 8 viktige punkter, der alle må gjennomføres (19). For å optimalisere utfallet har vi kombinert PDSA-sirkelen med Kotters åtte trinn for vellykket endring. Trinnene oversatt til norsk er listet opp nedenfor (18).

- 1 Etablere en følelse og forståelse av nødvendighet.
- 2 Skape en koalisjon av ansvarlige ledere.
- 3 Utvikle en visjon.
- 4 Kommunisere forandringsvisjonen.
- 5 Gi kraft og bemyndelse til bred medvirkning.
- 6 Skape kortsiktige gevinster.
- 7 Konsolidere gevinstene og fortsette endringsarbeidet.
- 8 Forankre nye arbeidsformer i organisasjonens kultur.

PDSA-sirkel

Plan

Første trinn består av å definere målsettingen, utvikle et måleverktøy som kan si noe om endringen faktisk er en forbedring, kartlegge nåværende praksis for å vite hva som bør forbedres og finne ut hvilke endringer som kan iverksettes for å skape en slik forbedring. Ideen testes ut i praksis først da dette er tidsbesparende og gir lavere kostnader og risiko. Selve prosessen er et viktig verktøy som gir lærdom om ideer som fungerer og ideer som ikke fungerer. En testfase er tryggere og mindre forstyrrende for pasienter og personale, samt at det reduserer motstand blant personale når de er med på å teste og utvikle ideen selv (20). For å få alle med på laget må visjonen som legges frem være tydelig og lett å huske (Kotters tredje punkt). Dette kan bedre folks forståelse av hvorfor de får oppgavene de får, slik at instruksene blir mer meningsfulle. Visjonen må formidles (Kotters fjerde punkt) på en konsis måte og gjentatte ganger for at den ikke skal drukne blant konkurrerende daglige oppgaver og beskjeder i organisasjonen (21).

For å fastslå i hvilken grad Lovisenberg følger nåværende prosedyre gjøres innledningsvis en baselinemåling for andel som får probiotika. Når resultatet fra målingen foreligger, vil vi arrangere et informasjonsmøte med avdelingen og i denne forbindelse skape en erkjennelse av nødvendighet (Kotters første punkt). Dette beskrives nærmere nedenfor. Deretter opprettes en ansvarsgruppe eller såkalt maktkoalisjon bestående av avdelingsoverlege og -sykepleier. Disse er nøkkelpersoner og har nok kraft til å gjennomføre endringer og motivere resten av avdelingen (Kotters andre punkt). Det velges så en ansvarlig lege og en ansvarlig sykepleier som har ansvaret for kompetanseheving slik som nevnt under struktur. Når gruppen er på plass startes et pilotprosjekt av tre måneders varighet hvor prosedyren beskrevet tidligere innføres i praksis. Ved å innføre tavlemøter vil pasienter med risikofaktorer for CDAD avdekkes og ansvarlig lege ordinerer og fører probiotika i medikamentkurven til aktuelle pasienter. Det innføres en utprøvningsfase på 2 uker med tavlemøter.

Do

I dette trinnet skal forbedringstiltakene iverksettes og planen i forrige trinn gjennomføres. Før man iverksetter en ny prosess er det viktig å gi god informasjon og opplæring til alt personale som er involvert (17). Dette fungerer som et ledd i å redusere motstand blant personale (Kotters femte punkt) (21). Vi starter pilotprosjektet og registrerer data i medikamentkurven samt i et måleskjema som viser andelen som har fått profylaktisk probiotikabehandling. Alle tilfeller av CDAD må registreres som diagnose A04.7 i DIPS.

Study

Når forbedringstiltakene har vært utprøvd i praksis må man vurdere om tiltakene har gitt en reell forbedring. Innsamlet data må analyseres og sammenlignes med tidligere data. Dersom registreringen av nødvendig data ikke er tilfredsstillende må man gå tilbake til planeringsfasen og gjenta prosessen. Prosessindikatorer studeres for å avgjøre om prosedyren gjennomføres på en fullstendig og riktig måte (17). Målet er som nevnt at prosedyren skal følges 100%. Hvis dette ikke er tilfellet må årsakene til avviket avklares og en ny plan for forbedring iverksettes.

Act

Dersom man oppdager avvik, misforståelser, praktiske problemer eller manglende motivasjon gjøres en ny runde med PDSA-sirkelen og nødvendige korrigeringer utføres. Er tilsiktet mål nådd, gjennomføres full implementering på avdelingen. Endringene må forankres i organisasjonens kultur (Kotters åttende punkt) slik at de blir varige (21). Eventuelt kan man utvide prosjektet og vurdere implementering også på andre avdelinger.

Senere gjennomgås PDSA-sirkelen igjen hvor man i study-delen analyserer resultatindikatorer i form av andel tilfeller av CDAD og sammenligner med tidligere forekomst. Informasjon om antall tilfeller av CDAD innhentes fra laboratoriet. Avdelingen har ønske om å ansette en ekstra medarbeider til å registrere tidligere tilfeller av CDAD. Global trigger tool (GTT) kan brukes til å estimere forekomst, men er uegnet for kun en avdeling på et lite sykehus når det gjelder hendelser som ikke er så hyppige.

Implementering

Varig endring

Det er god dokumentasjon for profylaktisk bruk av probiotika ved antibiotikabehandling på sykehus. Prosedyreimplementeringen på Lovisenberg stoppet ved Study-leddet i Langley-Nolan-modellen: Det ble foreslått en stillingsbrøk for måle forekomst av AAD og CDAD, men dette ville krevd ekstra finansiering,

hvilket ikke ble innvilget. Per i dag følges prosedyren på å gi probiotika av de sykepleierne som har jobbet en lengre tid på avdelingen, mens det for nyansatte kan "glippe" av og til. Det er for tiden ingen styrt prosess med en plan for videre gjennomføring, registrering av data, evaluering eller eventuelt endring.

Siden 2008 har kunnskapsgrunnlaget endret seg. Sykehusavdelingens kjennskap til problemstillingen på forhånd er en stor fordel. Som nevnt over beskriver Kotter åtte viktige punkter for vellykket endring (19)

Det er essensielt å skape en felles forståelse av behovet for endring – at man står ved et veiskille der det gale valget vil lede til en behandling som ikke er den beste som kan gis. Såkalt "kriseforståelse" innebærer i dette tilfellet at sykepleiere og leger forstår og enes om at probiotika er et tiltak som de bør bruke tid og krefter på, da risikoen for CDAD er signifikant forhøyet og de kliniske og økonomiske konsekvensene er store. CDAD medfører isolasjon av pasienten og risiko for smitte til andre pasienter og økt antall liggedøgn foruten de helsemessige konsekvensene for pasienten selv. Det må være en stor grad av enighet på arbeidsplassen om den nye prosedyren. Det er vanskelig å gjennomføre et prosjekt som oppleves som unødvendig og tidsødselende av de ansatte. Prosedyren må være konkret og gjøre rede for mengde, type, indikasjoner og kontraindikasjoner, varighet av behandling og registrering.

Ved at avdelingsleder føler eierskap til prosjektet, er aktivt tilstede og bidrar og støtter opp om prosjektet og ved at overlegene involveres i implementering av prosedyren, forankres prosjektet i ledelsen. Ansvar for oppfølging fra dag til dag trenger ikke sitte på et høyt hierarkisk nivå, men ledere bør holde øye med prosjektet, få oppdateringer og rose personalet når man ser resultater. Prosjektgruppen/prosjektets ledere må kunne kommunisere målsetningen til resten av avdelingen og motivere dem til å nå den.

Motstand mot endring kan ha mange årsaker (se fiskebeinsdiagram). Blant disse er problemer med motivasjon og forståelsen av at det er behov for å gjøre forandringer i daglig virke. Vårt mikrosystem har allerede utviklet denne kriseforståelsen. Det er prosjektledelsens ansvar å fjerne de hindre som står i veien for de som vil være med på å endre praksis. Dette gjelder forhold ved arbeidsmiljøet såvel som rent praktiske ting av typen "hvor står biolaen" og "hvor skriver jeg ned at jeg har gitt probiotika?" Her vil tavlemøtet være til stor hjelp for å påminne leger og sykepleiere å ordinere og gi probiotika. Motstand mot tavlemøtet kan møtes med å innføre dette i en testperiode, der to uker er foreslått av Sykehuset Vestfold. Hvis dette fungerer godt, vil man kunne bruke denne erfaringen til å motivere andre avdelinger til å innføre dette lenger ut i prosjektperioden. Sykehuset Vestfold rapporterer om motstand mot tavlemøtet fra leger og sykepleiere som ikke har fått det demonstrert. Begge grupper anså det som merarbeid, og legene oppfattet problemstillingene som hovedsakelig sykepleiernes arbeidsfelt. Denne motstanden skal imidlertid ha blitt borte når man har fått erfaring med den nye møteformen.

På sikt er målet å skape en oppfatning av at probiotika er like naturlig ved antibiotika som laksantia er ved opiatbehandling. Da er det viktig at legen spør på visitt om probiotika er gitt, og eventuelt ordinerer det. Å tenke på probiotika som et medikament som skal registreres i kurven, i stedet som et simpelt kosttilskudd, vil gi en følelse av det er viktig.

Ikke alle vil ha erfaring med CDAD fra før. Vi anbefaler å dele pasienthistorier, med de praktiske og økonomiske konsekvenser det hadde for avdelingen da pasienten fikk CDAD. Dette kan henges opp på f.eks pauserom, ved kjøleskapet der probiotika finnes, på medisinerrommet og eventuelt i nyhetsbrev eller internaviser. Vi har nevnt problemet med at ikke alle nyansatte vil være like gode på rutinene ved probiotika som mer erfarne sykepleiere. For å sørge for at alle har fått opplæring kan man ha et system der det kvitteres for hvem som har mottatt det og hvem som ikke har det.

Kotter beskriver viktigheten av seiere på kort sikt. Dette kan være vanskelig i medisinen, der vi trenger store tall for å kunne si med sikkerhet at det finnes reell endring. Den kan bestå i en *anerkjennelse* av prosedyreendringen. På det tidspunktet tiltaket er implementert må det gjøres kjent, slik at alle er klare over hva som var problemet, at vi nå har tatt tak i det, berømme innsats, og orientere om hva som kommer til å skje videre. Endringen må implementeres og være i bruk en stund før man har tall på at CDAD-insidensen eventuelt reduseres, fordi det kan være snakk om lang tid og fordi det kan påvirkes av naturlige svingninger i forekomst. Gjennom samarbeid med laboratoriet vil det imidlertid være mulig å holde oversikt over hvor mange dager som har gått siden sist det var et tilfelle av CDAD på avdelingen. Dette kan stå oppført på en tavle eller vises med et enkelt digitalt tellesystem.

Konklusjon

Vi har beskrevet en kvalitetutfordring når det gjelder probiotikabruk ved antibiotikabehandling. Selv om det finnes en prosedyre på Lovisenberg Diakonale Sykehus, følges denne bare sporadisk. Vi har funnet at den har noen svakheter og vi foreslår at denne justeres for å øke brukervedvirkning, legenes innvolvering, og også at pasientene informeres grundigere både ved oppstart av antibiotika og ved utskrivelse når det gjelder bruk av probiotika. Vi foreslår at den nye prosedyren endres slik at lege fører Biola/Idoform på kurven til alle som får antibiotika, unntatt ved kontraindikasjoner (som beskrevet i gjeldende prosedyre, se over). Lege informerer pasienten om fordelene ved bruk av probiotika ved oppstart og ved utskrivelse at hun/han bør ta dette to til fire uker etter avsluttet antibiotikabehandling. Sykepleier påser at de som har fått forordnet probiotika, får dette og signerer i kurven på at probiotika er gitt.

Vi har sett på forskjellige måter å få implementert en ny prosedyre om probiotika ved LDS, blant annet ved opprettelse av en prosjektgruppe, internundervisning av leger og sykepleiere og innføring av tavlemøter. Tavlemøter vil kunne bidra til at man husker å gi probiotika til alle aktuelle pasienter og vil være en grei måte å følge prosessindikatoren (andel pasienter som får probiotika som profylakse mot CDAD pga antibiotikabehandling) på. Talvemøter egner seg dessuten godt til å innføre andre pasientsikkerhetstiltak som LDS har startet med i tilknytning til den Nasjonale Pasientsikkerhetskampanjen. Metoden kan brukes til å kartlegge risikofaktorer og sette inn forbyggende tiltak på pasientsikkerhetsområder som LDS er igang med eller har varslet oppstart av, eksempelvis forebygging av fall, UVI, infeksjoner i blodbanen pga SVK, og trykksår (20). Dermed kan tavlemøter brukes i tverrfaglig og helhetlig behandling av pasienten. Ved å bruke hele PDSA-sirkelen, med spesielt fokus på å få til Study- og Act-delen ved at man måler indikatorer, tror vi at man vil lykkes i å få implementert prosedyren. Vi har beskrevet hvordan disse dataene kan samles og brukes for å evaluere prosjektet og starte en ny PDSA sirkel og eventuelt rulle prosjektet ut til flere avdelinger.

Dette prosjektet vil kreve ressurser og oppmerksomhet. Ledelsen må være involvert og være med på å drive prosjektet fremover. Kostnadene knyttet til prosjektet vil for en stor del være knyttet til opplæring av ansatte og tid som prosjektgruppa som leder prosjektet bruker på dette. Innføring av tavlemøter kan by på motstand og kreve noe omorganisering. Utfordringen ligger i å få mikrosystemet til å se at denne måten å jobbe på gir flere gevinster enn ulemper. Selve administreringen av probiotika til pasientene og å følge med på hvor stor andel som har fått probiotika vil være sykepleieroppgave. Legene får i oppgave å føre probiotika i kurven og informere pasientene. Dette gjør belastning på noe av deres tid, som er en knapp ressurs i helsevesenet. Til tross for disse innvendingene mener vi at besparelsene i form av tid, romressurser ved isolasjon og kostnad i kroner mer enn veier opp for de nevnte ulemper. Ikke minst av hensyn til pasientene som vil nyte godt av bedre behandling og færre komplikasjoner vil vi anbefale at LDS gjennomfører dette kvalitetsforbedringsprosjektet.

Referanser

1. Viggen B., Løge I. Clostridium difficile tarminfeksjon, Norsk elektronisk legehåndbok, Utgave 26, 2013 (Sist endret:13.02.2013) <http://legehandboka.no/mage-tarm/tilstander-og-sykdommer/tarminfeksjoner/clostridium-difficile-tarminfeksjon-2286.html> (26.04.2013)
2. Folkehelseinstituttet: Eksterne kvalitetsvurderinger i bakteriologi, mykologi og parasittologi: Rapport fra strategimøte, Strategimøte nr 23, 2009: Anaerob diagnostikk. www.fhi.no/dokumenter/71ec940ace.pdf (se side 40, egen insidens-utregning basert på disse tall fra innsendte labprøver, positivrate CDAD, og tall fra regjeringen.no på antall innleggelser i 2006)
3. Folkehelseinstituttet.Smittevernbooka: Clostridium difficile-infeksjon. <http://www.fhi.no/artikler/?id=82697> (26.04.12)
4. Kunnskapsbasertpraksis.no [Internett] HiB Tilgjengelig fra <http://kunnskapsbasertpraksis.no/sporsmalsformulering/pico/>
5. Davidson LE, Hibbert PL. Clostridium difficile and probiotics [Internett] Uptodate [updated 2012 Dec 21] Tilgjengelig fra <http://www.uptodate.com/contents/clostridium-difficile-and-probiotics>
6. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, Johnsen B, Shekelle PG. Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea [Internett]. JAMA 2012 May;307(18):1959-1969. Tilgjengelig fra <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1151505> doi:10.1001/jama.2012.3507
7. Ritchie ML, Romanuk TN. A Meta-Analysis of Probiotic Efficacy for Gastrointestinal Diseases [Internett]. Plos one 2012 Apr; 7(4): e34938 Tilgjengelig fra <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0034938> doi:10.1371/journal.pone.0034938
8. Johnston BC, Ma SY, Goldenberg JZ, Thorlund K, Vandvik PO, Loeb M, Guyatt GH. Probiotics for the Prevention of Clostridium difficile-Associated Diarrhea: A Systematic Review and Meta-analysis [Internett] Ann Intern Med. 2012 Dec;157(12):878-888. Tilgjengelig fra <https://annals.org/article.aspx?articleid=1390418> doi:10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00563
9. St.meld nr 47 (2008-2009). Samhandlingsreformen.
10. Biola Original syrnet lettmelk med naturell smak. <http://www.tine.no/produkter/melk/syrnet-melk/biola-syrnet-lettmelk> (24.04.2013)
11. Idoform Classic Plus 20 stk. <http://www.vitusapotek.no/Products/NMD+default+Catalog/PID-903787.aspx> (24.04.2013)
12. Helsebiblioteket, kvalitetsforbedring. <http://www.helsebiblioteket.no/kvalitetsforbedring/ledelse/lean/hva-er-lean> (02.05.2013)
13. Holden RJ. Lean Thinking in emergency departments: a critical review.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21035904> (03.05.2013)

14. I trygge hender 24-7. Nasjonal pasientsikkerhetskampanje. Tavlemøte ved sykehuset Vestfold.

<http://www.pasientsikkerhetskampanjen.no/no/I+trygge+hender/Kampanjenytt/Tavlem%C3%B8te+ved+Sykehuset+Vestfold.1981.cms> (24.04.13)

15. ICD-10. Den internasjonale statistiske klassifikasjonen sykdommer og beslektede helseproblemer. 10. revisjon - 2013. <http://finnkode.kith.no> (24.04.13)

16. Nasjonale kvalitetsindikatorer. Oslo: Helsedirektoratet 2010.

<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonale-kvalitetsindikatorer/Publikasjoner/nasjonale-kvalitetsindikatorer.pdf> (24.04.13)

17. Kunnskapssenteret. Metoder og verktøy for kvalitetsforbedring

http://www.ogbedreskaldetbli.no/metoder_verktoy/Metode_for_kvalitetsutvikling/1103 (30.3.2013)

18. Institute for innovation and improvement. Tools. Quality and service improvement tools. Quality and service improvement tools,

http://www.institute.nhs.uk/quality_and_service_improvement_tools/quality_and_service_improvement_tools/plan_do_study_act.html (30.3.2013)

18. Kotter JP. Leading Change: Why Transformation Efforts Fail. Harvard Business Review OnPoint 1995:1---10

19. Grønhaug, Hellesøy, Kaufmann. Ledelse i teori og praksis. Bergen: Fagbokforlaget, 2001

20. Mind tools essential skills for an excellent career. Toolkit. Project management. Change management.

http://www.mindtools.com/pages/article/newPPM_82.htm (30.3.2013)

21. Pasientsikkerhet: Nye innsatsområder i Pasientsikkerhetskampanjen "I trygge hender"

http://www.lds.no/modules/module_123/proxy.asp?l=19072&C=126&D=2